

Biokompatibilitás és membránaffinitás, határfelületi kölcsönhatások tanulmányozása modell rendszereken

KISS Éva, GYULAI Gergő, ÁBRAHÁM Ágnes, PÁRI Edit, MASSIGNAN Flavio

*ELTE Kémiai Intézet, Határfelületi és Nanoszerkezetek Laboratórium, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország
<http://nanolab.elte.hu/>*

1. Bevezetés

Az élő szervezet orvosi beavatkozások, kezelések során, implantációs műtétek eredményeképpen, valamint gyógyszerek alkalmazásakor hosszabb-rövidebb ideig idegen anyagokkal, ún. bioanyagokkal érintkeznek. Annak érdekében, hogy ezen beavatkozások a célnak megfelelően alakuljanak, arra is szükség van, hogy az élő szervezet reakciója, a bioválasz ne vezessen gyulladás, trombozishoz és egyéb klinikai tünetekhez. Az élő rendszer/bioanyag határfelületen lezajló molekuláris folyamatok határozzák meg, megfelelő lesz-e a felületi biokompatibilitás, vagyis az élő szervezettel való összeférhetőség.¹

A kívánt funkciótól függően fémek, kerámiák, polimerek, kompozitok közül választhatunk bioanyagot.^{2,3} Az orvosi gyakorlatban legnagyobb mennyiségben használt polimerek általában apoláris, vagy mérsékelten poláris jellegűek.⁴ A kedvező tömbfázisbeli tulajdonságok és az előnyös kémiai inertesség mellett ez olyan tulajdonság, ami elősegíti a nem kívánatos fehérje adszorpciót. Ezért az utóbbi évtizedekben elfogadottá vált, hogy a felületi biokompatibilitás növelésének általános módja a polaritás fokozása, amitől a nem specifikus fehérje adszorpció visszaszorulását várjuk. Ezáltal az élő szervezettel érintkezésben lévő műanyag felületeken csökken a valószínűsége olyan folyamatoknak, mint az opszonizáció, fibrinogén adszorpció, baktérium megapadás, stb.

Mindezek a makroszkópikus méretű bioanyag eszközökre vonatkozó megfontolások különösen érvényesek a korszerű gyógyszerhordozó rendszerekre, mikro- és nanokapszulákra, melyek kis méretük miatt nagy fajlagos felületet képviselnek, ezáltal még nagyobb szerephez jutnak a határfelületei kölcsönhatások.⁵

A biológiai rendszerek összetettsége indokolja, hogy a rendszerbe foglalt biológiai tesztek mellett kísérleti és elméleti modelleken is vizsgálják az alapvető kölcsönhatásokat. Az így szerzett ismeretek hasznosak a fejlesztés során, a felületi tulajdonságok és a bioválasz közötti speciális összefüggések feltárásában.

2. Polimerek felületmódosítása

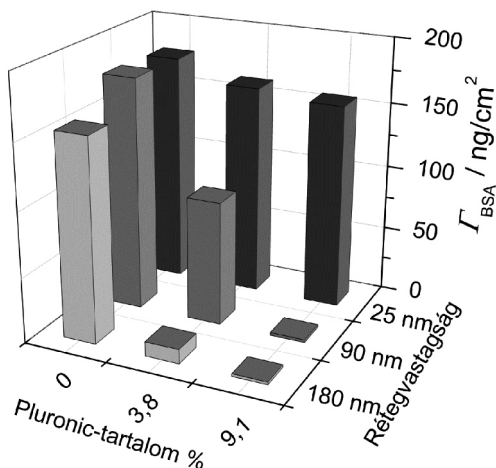
A felületi biokompatibilitás növelése a bioanyagok első generációjának megjelenése óta fontos feladat. A több

évtizedes tevékenység eredményét értékelve arra a következtetésre jutottak,⁶ hogy sok esetben a hidofil, de töltéssel nem rendelkező felület kialakítása a jó megoldás. Ez biztosítja a vizes környezetbe való illeszkedést, valamint az oldott biomolekulák, főként fehérjék minimális adszorpcióját. A tanulmányozott lehetőségek között az egyik leginkább megfelelő a poli(etilén oxid)-ból (PEO) képzett bevonat. A PEO kedvező tulajdonsága, hogy nem toxikus, vízben jól oldódó, hidofil polimer. A felületi PEO-bevonat működése erősen függ attól, hogyan sikerül kialakítani a PEO réteget,⁷⁻⁹ milyen stabil, milyen vastag, milyen a szerkezete vizes környezetben, milyen a molekula sűrűség, milyen a lánc hossz és a mobilitás.

A PEO-tartalmú felület előállításának egy előnyös variációja a Pluronic alkalmazása, ami poli(etilén oxid)-poli(propilén oxid)-poli(etilén oxid) blokk-kopolimer. A Pluronic ideális felületmódosító adaléknak tekinthető, mivel felépítéséből következően jól adszorbeálódik hidrofób felületeken. Egy másik eljárás, a keverékképzés során megállapítottuk, hogy a Pluronic adalék nagymértékben dúsul a politejsav (PLA), politejsav/glikolsav polimerek (PLGA) felületi rétegében, ezáltal így is megvalósítható a felületmódosítás.¹⁰ A polimer felület hidrofilizálásának mértéke követhető volt a nedvesedés méréssel, míg a felületi réteg pontos kémiai összetételének meghatározására röntgen sugár-fotoelektron spektroszkópiát használtunk. Azt találtuk, hogy a módosított felület hidofil jellege az alkalmazott Pluronic összetételétől, valamint mennyiségétől függ, így ezekkel szabályozható.¹¹

A lehetséges orvosi biológiai alkalmazás felveti a felületi hidrofilitás vizes (biológiai) környezetben való tartósságának kérdését, tekintve a Pluronic jó vízzoldhatóságát. Ennek részletes, szisztematikus tanulmányozásához több összetételre, filmvastagságra kiterjedő vizsgálatokat terveztünk, amelyben az XPS és ellipszometria módszereket együttesen alkalmaztuk.¹¹ Amint az 1. Ábra mutatja, a Pluronic adalék hatására jelentősen csökkent a marha szérum albumin (BSA) adszorpciója, de ehhez bizonyos film vastagság is szükséges volt. A vékony (25 nm vastagságú) film Pluronic tartalma nem volt elegendő a BSA adszorpció tartós visszaszorítására, míg 90 nm-es filmvastagságnál és nagyobb Pluronic koncentrációnál már eredményes volt a felület hidrofilizálása.

* e-mail: kisseva@caesar.elte.hu



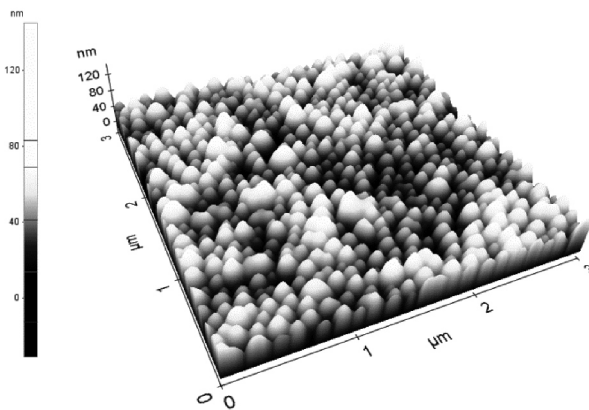
1. Ábra: Fehérje adszorpció PLGA vékonyrétegeken a rétegvastagság és a PLGA film Pluronic tartalmának függvényében.

Annak bizonyítása, hogy a kidolgozott felületmódosítás valóban növeli-e a polimer felületi biokompatibilitását, biológiai vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor széles körben elfogadott, hogy a biokompatibilitás első, szükséges feltétele a nem specifikus fehérje adszorpció minimális értéke.⁶ Ezt az elvet alkalmazzák az utóbbi évtizedekben megjelenő kolloidális gyógyszerhordozók minősítésének esetében is.¹²

3. Biodegradábilis polimer gyógyszerhordozó

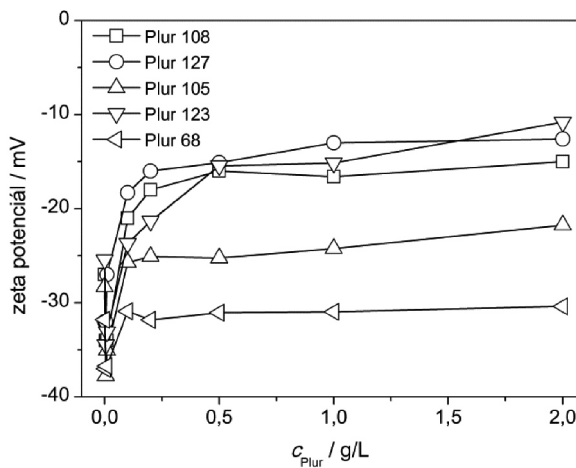
A PLGA-t, mint biodegradábilis polimert több orvosi alkalmazásában nagy fajlagos felületű formában használják. Ilyen a vékony sebvarró, rögzítő cérna, vagy a szervezetbe építhető, nagy porozitású (80-90 %) szövetátmasz. Ezekben az esetekben a felületi biokompatibilitás még hangsúlyosabb, és alapvetően befolyásolja a bioanyag sikeres működését. Ez érvényes a PLGA-ból előállított nanoméretű részecskékre is, amelyek hatóanyagot képesek hordozni és szállítani a szervezet kívánt helyére. Ha az ilyen kolloidális gyógyszerhordozó által képviselt idegen felület megjelenésére a szervezet bioválasza nem megfelelő, és így a részecskék rövid időn belül kiürülnek, nem tud megvalósulni az elnyújtott hatóanyag leadás és a célba juttatás. Elengedhetetlen tehát, hogy a határfelületi kölcsönhatásokat a biológiai rendszerrel a célnak megfelelően alakítsuk: minimális legyen a nem specifikus fehérje adszorpció, ugyanakkor olyan felületi tulajdonságokkal rendelkezzen a nanorészecske, hogy affinitást mutasson a sejtmembránhoz, az alkalmazástól függően legyen jó az adhéziója a nyálkahártyához, át tudjon jutni a sejt membrán lipid kettősrétegén.

A PLGA, mint biodegradábilis, biokompatibilis polimer a kolloidális gyógyszerhordozók egyik legalkalmasabb anyaga. Az ebből készült mikro- és nanorészecskék a befoglalt hatóanyagot el tudják juttatni a szervezet különböző részébe, és ott a hordozó lebomlása által megvalósulhat a fokozatos hatóanyag felszabadulás. A hordozó bomlástermékei az emberi szervezetben metabolizálhatók. A 2. Ábra 150 nm átlagos átmérőjű, nanoprecipitáció módszerével előállított PLGA részecskéket mutat.



2. Ábra: Nanoprecipitációval előállított PLGA nanorészecskék atomi erő mikroszkópos felvétele.

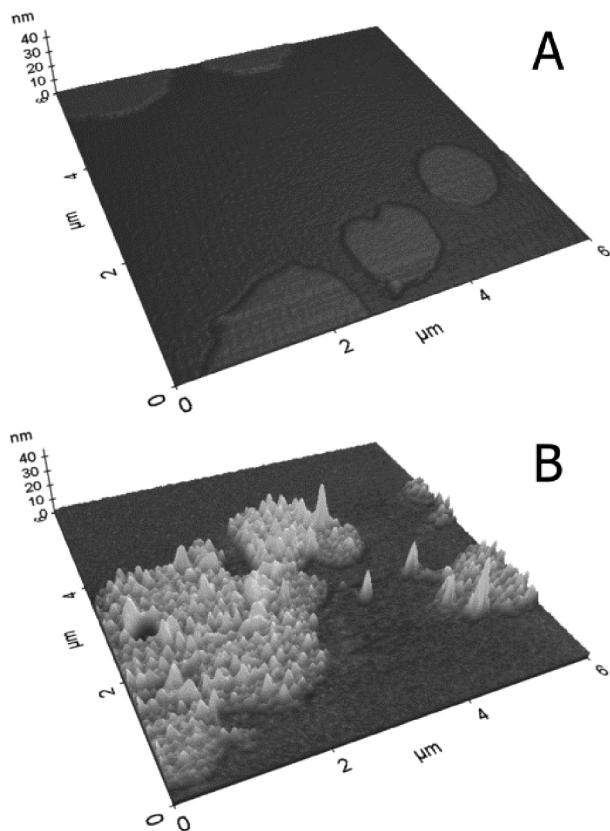
Az előállítás, tárolás, valamint az alkalmazás során döntő jelentőségű, hogy a részecskék diszpergált állapota megmaradjon. A megfelelő Pluronic felületi réteg a részecskéken a sztérikus stabilizálás által biztosítani tudja a kolloid állapotot, gátolja az aggregációt. Összehasonlító vizsgálatok során meghatároztuk, mely Pluronic-ok mutatnak kielégítő stabilizáló hatást, és ez mennyire tartós a szervezetben fennálló körülmények között.¹³ A 3. Ábra mutatja, hogy a PLGA részecskék legnagyobb felületi borítottságát (legkisebb zeta potenciál értékét) három fajta Pluronic molekulával lehetett elérni, melyek közül kettő a legnagyobb molekulatömegű, egy pedig a leginkább hidrofób jellegű.



3. Ábra: Különböző Pluronic-kal stabilizált PLGA nanorészecskék zeta potenciálja az alkalmazott Pluronic koncentrációjának függvényében.

A kolloidális gyógyszerhordozó célbajuttatása a felületéhez rögzített, specifikus biológiai kölcsönhatásra képes molekulával érhető el. Ennek felületi kapcsolását elősegíti, ha a nanorészecske további reakciókra képes funkciócsoportokat tartalmaz. Előállítottuk a Pluronic blokk-kopolimer végcsoportjaiban amino-funkciós változatát. Ezt a Pluronic származékot alkalmazva azt találtuk, hogy a sztérikus stabilizáló hatás megmarad, miközben a reaktív felületi csoportok további kémiai kapcsolási reakciókba vihetők.¹⁴

A különböző összetételű és funkcionalitású Pluronic-ok mellett egy új, más típusú, hiperelágazós polimert is alkalmaztunk a PLGA nanorészecskék felületmódosítására.¹⁵ Különböző lánchosszúságú alkilcsoportot tartalmazó amfipatikus hiperelágazós poliglicidol molekulák közül vizsgálataink során kiválasztottuk azt, amellyel a részecskék szterikus stabilizálása kielégítően megvalósul.



4. Ábra: DPPC monoréteg AFM képei penetráció előtt (A), illetve antibakteriális polimerrel történő kölcsönhatást követően (B).

4. Hatóanyag jelölt molekulák membránaffinitása

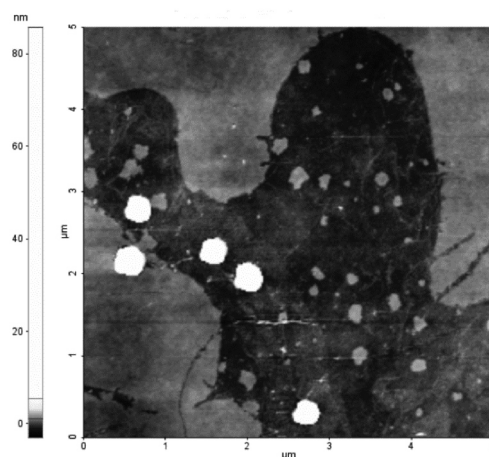
A Langmuir-mérlegben vizes fázis felületén lipid molekulákból előállított fluid monoréteg már régóta bevált rendszer a hatóanyagok penetrációs képességének jellemzésére.¹⁶ A mérés körülményei, a lipid réteg összetétele, felületi koncentrációja és a hőmérséklet jól szabályozhatóak, a kölcsönhatás mértékéről pedig kvantitatív információ nyerhető. Az ilyen módon meghatározott membránaffinitás első, szükséges feltétele annak, hogy a hatóanyag valamely sejtfelvételi mechanizmus segítségével be tudjon jutni a sejt belsejébe.^{17,18} A monoréteg modellként leggyakrabban alkalmazott vegyület a sejtmembrán egyik fő lipid komponense, a dipalmitoil-foszfátidilkolin (DPPC), míg antibakteriális anyagok tesztelésakor más, általában negatív töltésű, vagy specifikus lipideket (pl. dipalmitoil-foszfátidilglicerol, kardiopilin, szfingomielin) is tartalmaz a rendszer.

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoporttal és az MTA Enzimológiai Intézetével együttműködésben antibakteriális, elsősorban a *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) elleni számos, új hatóanyag jelölt molekula membránaffinitását határoztuk meg.^{14,19-24} Ezzel a módszerrel szelektálni tudtuk a nagyszámú vegyület közül azokat, amelyek várhatóan jó hatást tudnak elérni, mivel mutatnak affinitást a baktérium lipidrétegéhez. A lipid modellünk ebben az esetben tartalmazta az *Mtb* sejtmembránjának fontos építőelemét, a mikolsavat.²⁵ A kiválasztott hatóanyag jelöltek további módosítását, a gazdasejtre specifikus peptid konjugátum tervezését és szintetizálását az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársai végezték.

Egy másik munkában, melyet egy európai konzorcium keretében (NanoBond FP7) végeztünk, szilárd anyagok, textíliák felületét antibakteriális tulajdonságúvá alakítottuk.^{26,27} A felület funkcionálisítására kifejlesztett amfipatikus polimereket lipid modell rendszerrel való kölcsönhatásuk alapján is minősítettük. A baktérium sejtfalát roncsoló hatás (*in vitro* tesztek) és a lipid monorétegekbe való penetráció mértéke, valamint módja között összefüggést találtunk. A modell vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az antibakteriális polimer kationos jellege és amfifilitása, valamint oldhatósága együttesen határozza meg az optimális szerkezetet. A lipid réteg rendezettségének változása, a polimerrel való erős kölcsönhatás, a penetráció egyértelműen megfigyelhető volt a rétegekről készített atomi erő mikroszkopos felvételeken (4. Ábra).

5. Gyógyszerhordozó nanorészecskék membránaffinitása

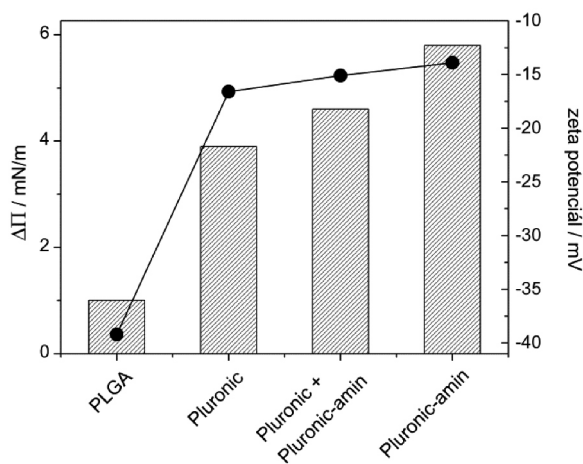
A hatóanyagtranszport korszerű eszközei, a kolloidális gyógyszerhordozók alkalmazásakor a sejt nem a hatóanyagmolekulával „találkozik”, hanem sok esetben a hordozóval együtt kell bejutnia a sejtbe. Elsők között kezdtük alkalmazni a Langmuir-mérleges penetráció mérést a hatóanyag hordozó nanorészecskék membránaffinitásának jellemzésére.^{14,28} Feltehető, hogy ezek az objektumok, kb 100-150 nm-es átmérőjük miatt más mechanizmussal fognak átjutni a sejtmembrán lipid kettősrétegén, mint a molekuláris konstrukciók, de a hatás eléréséhez itt is feltétel a membránhoz való kötődés (5. Ábra).



5. Ábra: DPPC monoréteg AFM képe PLGA nanorészecskékkel való kölcsönhatást követően.

A membránaffinitást a részecske felületi tulajdonságai szabják meg. Ennek tanulmányozása során affinitásnövelő felületmódosításokat dolgoztunk ki. Ezek egyik módja a stabilizáláshoz használt Pluronic molekulák végcsoport funkcionálizálása volt (Pluronic-amin), így kationos jelleget adva a felületi rétegnek.²⁹ A 6. Ábrán az eredeti PLGA nanorészecske, valamint a Pluronic-kal, illetve Pluronic-ammal stabilizált részecskék membránaffinitását hasonlítottuk össze. A Pluronic-kal való felületi borítás növeli a részecske membránaffinitását, ami a kationos polimer jelenlétével tovább fokozható. A tisztán Pluronic-ammal borított részecskék mutatták a legnagyobb affinitást a lipid réteghez, ugyanakkor előnyös, hogy a két polimer együttesen is alkalmazható, így biztosítani lehet a rendszer kolloid stabilitását. Ez a konstrukció ígéretes gyógyszerhordozó a lipid membránnal való kedvező kölcsönhatása, valamint a felületmódosító réteg hangolható kialakítása miatt.

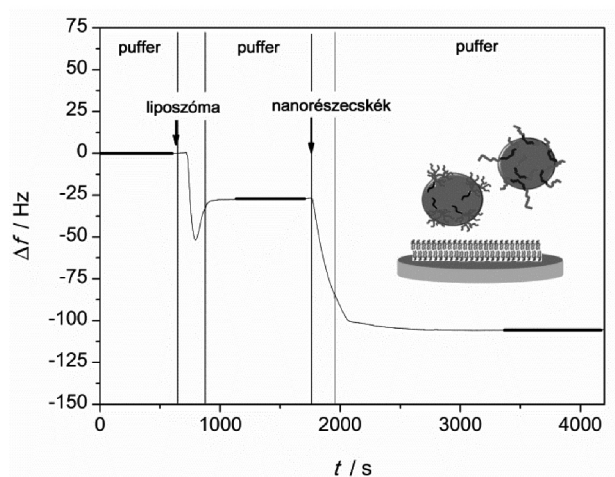
A sejtmembrán egyszerűsített modelljei között a szilárd hordozón kialakított lipid kettősréteg szerkezeti tulajdonságai jobban közelítik az élő sejt membrán felépítését. Ezt a kísérleti modellt használva a membránaffinitás, illetve a nanorészecskékkel való kölcsönhatás mértéke, és a bekövetkező szerkezeti változások más módszerekkel, pl. érzékeny tömegmérési módszerrel, kvarc kristály mikromérleges (QCM) technikával követhetőek,³⁰ és nagyfelbontású képalkotó módszerekkel kombinálva tanulmányozhatóak.



6. Ábra: Pluronic-kal illetve Pluronic-ammal stabilizált PLGA nanorészecskék penetrációjának mértéke DPPC monorétegbe és a nanorészecskék zeta potenciálja.

A sejtmembrán modellje liposzóma kiterüléssel előállított lipid kettősréteg volt (7. Ábra). A részecskék kötődése a tömegnövekedés mellett a réteg atomi erő mikroszkópos

vizsgálatával is kimutatható volt. Kiemelkedő membránaffinitást tapasztaltunk a hiperelágazásos poligliciddal borított PLGA nanorészecske esetében. Ennek az új nanoszerkezetű gyógyszerhordozónak az is előnyös tulajdonsága, hogy nagyszámú, további kapcsolásra, funkcionálizálásra lehetőséget kínáló felületi hidroxil csoporttal rendelkezik.



7. Ábra: A rezonancia frekvencia változása az idő függvényében QCM mérés során. A mérés lépései: 1. alapvonal felvétele SiO_2 felületen; 2. liposzóma diszperzió adagolása; 3. lipid kettős réteg képződése; 4. nanorészecskék injektálása; 5. mosás pufferrel.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Hill Katalinnak, Péntes Csanád Botondnak, Schnöller Donátnak, Nagy Nórának, Kobzi Baláznak, Kasza Györgynek, továbbá Bösze Szilviának és Horváti Katának, valamint Horváth Róbertnek, Keszthelyi Tamásnak, Bertóti Imrének, Iván Bélának és Mohai Miklósnak a kutatásban való közreműködésért.

Köszönet az együttműködésért az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjának, az ELTE Biológiai Intézet „Jelátviteli” Laboratóriumának, az MTA TTK Anyagtudományi és Környezetkémiai Intézetnek és a Leibniz Institute for Interactive Materialien (Aachen)-nek, valamint a kutatást támogató pályázatoknak: OTKA 104928, MTA Posztdoktori kutatóprogram. A VEKOP-2.3.2-16-2017-00014 projekt keretében folyó kutatásokat az Európai Unió és Magyarország Kormányja támogatta az Európai Regionális Fejlesztési Alap hozzájárulásával.

Hivatkozások

- Black, J. *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility 4th ed.*; CRC Press, **2005**. ISBN: 9780849339592
<https://doi.org/10.1201/9781420057843>
- Czvikovszky, T.; Nagy, P. *Polimerek az orvostechikában*; Műegyetemi Kiadó: Budapest, **2003**. ISBN: 963-420-716-2
- Bertóti, I.; Marosi, G.; Tóth, A. (szerk.), *Műszaki felülettudomány és orvosbiológiai alkalmazásai*; B+V Kiadó: Budapest, **2003**. ISBN: 963953602
- Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E. (szerk.) *Biomaterials Science An Introduction to Materials in Medicine 2nd ed.*; Academic Press: San Diego, **2004**. ISBN: 0-12-582463-7
- Kiss, É. *Fizikai Szemle* **2011**, *12*, 413-417.
- Harris, J. M.; Zalipsky, S. (szerk.), *Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications*; American Chemical Society: San Francisco, **1997**. ISBN: 0-8412-3537-6
<https://doi.org/10.1021/bk-1997-0680>
- Kiss, É.; Kutnyánszky, E.; Bertóti, I. *Langmuir* **2010**, *26*, 1440-1444. <https://doi.org/10.1021/la903373g>
- Gölander, C.-G.; Kiss, É. *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *121*, 240-253.
[https://doi.org/10.1016/0021-9797\(88\)90428-6](https://doi.org/10.1016/0021-9797(88)90428-6)
- Kiss, É.; Dravetzky, K.; Hill, K.; Kutnyánszky, E.; Varga, A. *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, *325*, 337-345.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.05.057>
- Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Mohai, M.; Lohner, T.; Petrik, P.; Kurunczi, S.; Kiss, É. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *362*, 600-606. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.06.055>
- Kiss, É.; Bertóti, I.; Vargha-Butler, E. I. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *245*, 91-98. <https://doi.org/10.1006/jcis.2001.7954>
- Lasic, D. D.; Martin, F. J. *Stealth Liposomes*, CRC Press: Boca Raton: **1995**. ISBN: 9780849383830
- Massignan, F. Msc Thesis, Università Degli Studi Di Padova, **2016**.
- Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Mohai, M.; Csempeš, F.; Kiss, É. *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 2495-2503.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.02.024>
- Kasza, Gy.; Gyulai, G.; Ábrahám, Á.; Iván, B.; Kiss, É. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 4348-4352.
<https://doi.org/10.1039/C6RA27843D>
- Maget-Dana, R. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1462*, 109-140.
[https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(99\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(99)00203-5)
- Panariti, A.; Miserocchi, G.; Rivolta, I. *Nanotechnol. Sci. Appl.* **2012**, *5*, 87-100.
<https://doi.org/10.2147/NSA.S25515>
- Kamaly, N.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O. C. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2602-2663.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>
- Ábrahám, Á.; Baranyai, Zs.; Gyulai, G.; Pári, E.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Kiss, É. *Colloid Surface B* **2016**, *147*, 106-115.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.054>
- Keszthelyi, T.; Hill, K.; Kiss, É. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 6969-6979. <https://doi.org/10.1021/jp401533c>
- Schnöller, D.; Péntes, Cs. B.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Hudecz, F.; Kiss, É. *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2011**, *138*, 131-137. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19038-4_23
- Kiss, É.; Schnöller, D.; Pribranská, K.; Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Horváti, K.; Bősze, Sz. *J. Disper. Sci. Technol.* **2011**, *32*, 1728-1734. <https://doi.org/10.1080/01932691.2011.616128>
- Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Hudecz, F.; Keszthelyi, T.; Kiss, É. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 11498-11506.
<https://doi.org/10.1039/c002737E>
- Hill, K.; Péntes, Cs. B.; Vértessy, B. G.; Szabadka, Z.; Grolmusz, V.; Kiss, É. *Progr. Colloid Polymer Sci.* **2008**, *135*, 87-92. https://doi.org/10.1007/2882_2008_117
- Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Horváti, K.; Bősze, Sz.; Mezö, G.; Kiss, É. *Colloid Surface A* **2012**, *413*, 142-148.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.02.013>
- Kiss, É.; Heine, E. T.; Hill, K.; He, Y.-C.; Keusgen, N.; Péntes, Cs. B.; Schnöller, D.; Gyulai, G.; Mendrek, A.; Keul, H.; Möller, M. *Macromol. Biosci.* **2012**, *12*, 1181-1189. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200078>
- Horváth, R.; Kobzi, B.; Keul, H.; Möller, M.; Kiss, É. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 9722-9736.
<https://doi.org/10.3390/ijms14059722>
- Kiss, É.; Gyulai, G.; Péntes, Cs. B.; Idei, M.; Horváti, K.; Bacsa, B.; Bősze, Sz. *Colloid Surface A* **2014**, *458*, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.05.048>
- Gyulai, G.; Magyar, A.; Rohonczy, J.; Orosz, J.; Yamasaki, M.; Bősze, Sz.; Kiss, É. *Express Polym. Lett.* **2016**, *10*, 216-226. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2016.20>
- Ábrahám, Á.; Katona, M.; Kasza, Gy.; Kiss, É. *Eur. Polym. J.* **2017**, *93*, 212-221.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.05.047>

Biocompatibility and membrane affinity, interfacial interactions studied by model systems

Two aspects of biorelevant interfacial phenomena, the surface biocompatibility and membrane affinity of polymeric biomaterials were discussed in the present paper. Surface modifications of biodegradable polyesters, poly(lactic acid) (PLA) and poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) were developed by forming poly(ethylene oxid), PEO-containing layer. Different polymer layers were studied by XPS and ellipsometry measurements to determine the effect of Pluronic component on bovine serum albumin (BSA) adsorption. Significant increase in surface hydrophilicity was achieved leading to reduced protein adsorption which contributes to enhanced biocompatibility.

Applying surface modifications to polymeric drug delivery nanoparticles (NPs) the macromolecular coverage offers the

steric stabilization of the colloidal drug loaded particles. Meanwhile, the tuning of surface properties by changing the chemical composition can improve the membrane affinity of the drug carrier particles. Additionally, providing that significant number of functional groups is available in the surface layer that allows further chemical coupling of various ligands to accomplish targeted drug delivery.

To characterize the membrane affinity of a colloidal drug carrier, Langmuir-balance measurement using lipid monomolecular layers were carried out. These nanocarriers with diameter of 100-150 nm probably show different molecular interactions and transport route than the molecular construction. The adhesion to the membrane surface however, is a first crucial step in the process which is tested

in the penetration ability measurement. With the aim to increase the membrane affinity and potential of targeted drug delivery the end group derivative of Pluronics was synthesized in a straightforward way to obtain Pluronic-amines. This method allows modulation of the charge character of the NPs' surface and provides functional groups for chemical reactions useful for targeting while retaining the aggregation stability of the system. Presence of the positively charged end groups was detectable with electrophoretic mobility measurements. The Pluronic-amine coated NPs showed the highest membrane affinity into the DPPC layer while controllable properties of the surface layer can be achieved by combined application of the Pluronics with different compositions.

Adhesion/adsorption of the biodegradable PLGA NPs were studied at another model cell membrane (SLB) composed of lipid bilayer formed on a solid support. The influence of NPs' surface properties on the interfacial interactions was evaluated comparing various amphiphilic block copolymers (Pluronics) as well as amphiphilic monoalkyl hyperbranched polyglycerols (Cn-HbPGs). Cn-HbPGs were successfully applied as surface modifiers and stabilizers in the preparation of PLGA NPs with outstanding colloidal stability due to the orienting interaction of the hydrophobic alkyl segment. The Pluronic- and C18-HbPG coated NPs were applied to SLB obtained on quartz crystal microbalance (QCM) sensor surface by liposome spreading. Degree and type of adhesion of NPs were determined by

nanogravimetric measurements in combination with the visual analysis of the surfaces using atomic force microscopy (AFM). Comparison of different Pluronic surface coatings led to the conclusion that the length of the PEO chains in the Pluronic molecules has marked effect on the stability of the NPs and their interactions with lipid systems. Stabilization of NPs by C18-HbPG resulted in the highest membrane affinity which is an initial requirement for cellular uptake, followed by Pluronic105 with medium polarity within the Pluronic series applied here.

In parallel to the characterization of the drug carrier nanoparticles, the membrane affinity of various bioactive compounds has also been studied. Using both of the mono- and bilayer lipid model membrane measurements large number of drug candidates were managed to screen and promising compounds were selected acting against *Mycobacterium tuberculosis*, the pathogen of tuberculosis.

These types of model experiments have also proved useful in the assessment of amphiphilic cationic polymers applied as antibacterial coating on various textile materials. On the basis of the membrane affinity results the chemical structure involving conformational properties of the alkyl chain grafted poly(ethylene imine) derivatives was found to be important in the molecular interactions playing role in antibacterial behaviour of amphipathic cationic polyelectrolytes.